

5. Interdisziplinäres Prostatakarzinomsymposium



Neue Erkenntnisse und Therapieoptionen beim Prostatakarzinom

Urologen, Onkologen und Radioonkologen präsentierten am interdisziplinären Prostatakarzinomsymposium in St. Gallen ein Update zur Prävention und Behandlung des Prostatakarzinoms.

Im ersten Block fassten Spezialisten die neuen Erkenntnisse über Prävention und Diagnose des Prostatakarzinoms (PCA) zusammen. Onkologe **Dr. med. Rudolf Morant**, St. Gallen, verwies in seiner Einleitung auf eine am letzten ASCO präsentierte Studie über phenolreiche Supplemente (Abstract 5008). Die Arbeit belegt die Wirksamkeit eines kommerziell erhältlichen Nahrungsergänzungsmittels mit Broccoli, Curcuma, Grünteextrakt und Granatapfelsaft bei PCA. Diese Supplemente vermochten einen erneuten PSA-Anstieg bei bereits Erstlinienbehandelten Männern zu stoppen.

Für die Primärprävention hingegen konnte bislang keine Studie eine Wirkung durch die Supplementierung von Einzelsubstanzen belegen. Die isolierte Gabe von β -Karotin und Vitamin E scheint sogar Nachteile für das Überleben zu bringen. «Mit diesen Daten sollte heute kein Arzt mehr einem Patienten eine unkritische Supplementierung mehr empfehlen», unterstrich Urologe **Prof. Dr. med. Bernd Schmitz-Dräger**, Fürth. Eine präventive Wirkung für das PCA belegten hingegen Studien für eine massvolle, asiatische oder mediterrane Ernährung mit einem reduzierten Verzehr von Milchprodukten zu haben. Auch Sport, Bewegung und Sonnenexposition scheinen einem PCA vorzubeugen. In der Chemoprävention geht zudem die Einnahme von 5 α -Reduktasehemmern wie Finasterid oder Dutasterid mit einem verminderten Nachweis von PCA einher.

Für eine diagnostische Verbesserung wird derzeit intensiv nach neuen Markern gesucht. «Die Bemühungen zielen insbesondere darauf ab, aggressive von insignifikanten Tumoren zu unterscheiden», erklärte Urologe **Prof. Dr. med. Axel Semjonow** aus Müns-

ter. Studien weisen darauf hin, dass die Aussagekraft des PSA-Werts mit PCA3 im Urin oder durch die Bestimmung des [-2] pro-PSA im Serum erhöht werden kann. Da mit PSA-basierten Früherkennungsuntersuchungen vermehrt auch klinisch insignifikante Prostatakarzinome entdeckt werden, kommt der «aktiven Überwachung» – zunächst Beobachtung und erst wenn nötig aktive Therapie – eine immer grösser werdende Bedeutung zu. «Aktive Überwachung» sollte in kontrollierten Studien, zum Beispiel im Rahmen von PRIAS durchgeführt werden.

Die beste Therapie für Hochrisikopatienten mit lokalisierten PCA

Grosse Fortschritte wurden in den letzten Jahren insbesondere bei der Behandlung eines Hochrisiko-Prostatakarzinoms (HR-PCA) erzielt. «Fragte man sich früher, ob das Hochrisiko-Prostatakarzinom (HR-PCA) mit und ohne Lymphknotenmetastasen überhaupt heilbar ist, steht heute die Frage im Zentrum, welche Therapie für diese Patienten am besten ist», führte Urologe **Prof. Dr. med. Hans-Peter Schmid** aus St. Gallen aus. Mit einer Prostatektomie oder einer Radiotherapie haben heute selbst Männer mit einem HR-PCA noch eine reelle Chance, geheilt zu werden. Eine Operation muss allerdings immer risikoadaptiert – mit einer weiten Exzision und einer extended Lymphadenektomie – erfolgen. Bei einem PCA mit Lymphknotenbefall ist zusätzlich meist noch eine adjuvante Bestrahlung oder eine adjuvante Hormontherapie nötig.

«Eine adjuvante Radiotherapie soll allen Patienten mit pT3-Tumoren und positiven Schnittrand angeboten werden», erklärte der Radioonkologe **PD Dr. med. Gregor Goldner** aus Wien. Zudem sollten Patienten mit pT2-Tumoren und positiven Schnittrand eine adjuvante Strahlentherapie erhalten. Weil etwa 25% der Patienten mit R+, pT3a oder pT3b ein biochemisches Rezidiv nach einer radikalen Prostatektomie und einer adjuvanten lokalen



Moderierten den ersten Teil des Prostatakarzinomsymposiums: Dr. med. Rudolf Morant (links) und Prof. Dr. med. Hans-Peter Schmid

Radiotherapie entwickeln, suchen Forscher derzeit nach geeigneten Selektionsmethoden. Mit diesen sollen künftig die Patienten detektiert werden können, die eine intensivere Behandlung brauchen als eine lokale adjuvante Radiotherapie. Neben der Operation ist die primäre externe Radiotherapie begleitend mit einer hormonablativen Therapie für die Dauer von 3 Jahren, oder eine kombinierte externe Radiotherapie und Brachytherapie (zumeist HDR-Brachytherapie) eine Therapieoption.

Eine adjuvante Hormontherapie nach einer radikalen Prostatektomie ist heute gemäss dem Urologen, **Prof. Dr. Thomas Steuber** aus Hamburg, für nodalpositive Patienten eine Option. Die Prognose ist abhängig von der Anzahl der befallenen Lymphknoten, dem Gleason Grad und dem histologischen Stadium. «Patienten mit Metastasen in weniger als zwei Lymphknoten haben eine gute, jene mit mehr als zwei befallenen Lymphknoten eine ungünstige Prognose», so Prof. Steuber. Eine Hormontherapie (HT) ist überdies auch nach einer Strahlentherapie (RT) sinnvoll. Gemäss Studien erhöhen sich die Überlebenschancen mit einer adjuvanten HT signifikant gegenüber einer RT alleine. Eine adjuvante antihormonelle Behandlung sollte sich über 36 Monate erstrecken, wovon 6 Monate auch neoadjuvant erfolgen können. Neue Studien werden zeigen, ob allenfalls eine 18 Monate lange adjuvante HT bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem PCA ausreicht.

Neue Medikamente und neue Entwicklungen beim metastasierenden PCA

Patienten mit einem kastrationsresistenten metastasierenden PCA leben dank neuen Therapieoptionen deutlich länger als noch vor Jahren. «Diese Patienten haben heute eine Lebenserwartung von 3 Jahren und mehr», betonte der Onkologe **Dr. med. Aurelius Omlin** aus St. Gallen. Eine deutliche Verbesserung beim Überleben konnten Studien bislang für die folgenden sechs Medikamente belegen: Docetaxel und Cabazitaxel für die Chemotherapie, Abiraterone und Enzalutamide für die Hormontherapie, Sipuleucel-T für die Immuntherapie sowie Radium-223 für die nuklearmedizinische Therapie. Neue Studien werden zeigen, wie diese neuen Behandlungsoptionen bei metastasierenden PCA am besten eingesetzt werden. Zur Zeit liegen erst kleine retrospektive Kohorten Daten für den sequentiellen Einsatz von beispielsweise Abiraterone nach Docetaxel und Enzalutamide und Enzalutamide nach

Docetaxel und Abiraterone vor. Diese zeigen eine deutlich reduzierte Aktivität, aber keine vollständige Kreuzresistenz. Cabazitaxel scheint nach Docetaxel und Abiraterone weiterhin gute Aktivität zu haben. Leider fehlen prädiktive Faktoren, welche eine individualisierte Therapieauswahl ermöglichen würden. Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom sollen deshalb wenn immer interdisziplinär besprochen werden. Auch sollen Studienteilnahmen evaluiert werden, um weiter Fortschritte in der Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms zu ermöglichen.

Nach einer Orchiektomie und unter GnRH-Analoga kommt es auch bei Männern zu einem raschen Knochenabbau in der Grössenordnung von 3 bis 4% pro Jahr. «Eine frühzeitige Osteoporoseprophylaxe mit Denosumab oder Alendronat sollte daher bei Patienten mit fortgeschrittenen PCA erwogen werden», erklärte Onkologe **PD Dr. med. Friedemann Honecker** vom Tumor- und Brustzentrum ZeTuP in St. Gallen. Etwa 90% der Männer mit einem kastrationsresistenten PCA entwickeln ossäre Metastasen, die Morbidität und Mortalität signifikant beeinflussen. Wie Dr. Honecker ausführte, zeigten Studien, dass bei Männern mit kastrationsresistentem PCA das Auftreten von Knochenmetastasen mit Denosumab verzögert werden kann. Die Substanz ist aber für die Prävention von Knochenmetastasen nicht zugelassen. Bei Männern, die bereits Knochenmetastasen haben, verzögert sowohl das Bisphosphonat Zoledronsäure als auch Denosumab das Auftreten von skelettalen Ereignissen wie Frakturen, spinale Kompression, oder Notwendigkeit einer Operation oder Bestrahlung. Hierbei ist Zoledronat nicht so effektiv wie Denosumab. Bei einer Verabreichung von antiresorptiven Medikamenten müssen immer Kalzium und Vitamin D supplementiert werden, um schwere Hypokalziämien zu vermeiden. Zu einem Hoffnungsträger für Patienten mit fortgeschrittenem, ossär metastasierten PCA könnte sich laut Dr. Honecker der Wirkstoff Cabozantinib entwickeln. In Phase-II-Studien war der VEGFR2/MET-Inhibitor bezüglich Knochenmetastasen und Schmerzkontrolle überraschend effektiv, was zur Untersuchung der Substanz in grossen, laufenden Phase-III-Studien führte.

Eine neue nuklearmedizinische Therapieoption bei ossären Metastasen bietet der α -Strahler Radium-223. «Gegenüber den bisher eingesetzten β -Strahlern Strontium, Samarium oder Rhenium hat dieser Alphaemitter nur eine Reichweite von nur 100 μ m, so dass bei einer Bestrahlung das umliegende Gewebe wie etwa angrenzendes Knochenmark keine oder nur eine geringe Strahlendosis enthält», erklärte der Nuklearmediziner **Dr. med. Joachim Müller** aus St. Gallen. Ausserdem verursacht das Radionuklid in der DNA mehr Doppelstrangbrüche, für die es wenig Reparaturmechanismus in der Zelle gibt. In einer Phase-III-Studie verlängerte das Radium-223 gegenüber Placebo das Gesamtüberleben bei Patienten mit einem ossär metastasierenden kastrationsresistenten PCA ohne viszerale Metastasen signifikant (14.9 vs. 11.3 Monate). Auch der Zeitraum bis zur ersten skelettalen Komplikation wurde bei guter Therapieverträglichkeit deutlich verzögert sowie die Schmerzen positiv beeinflusst. Radium-223 ist erst in den USA zugelassen.

▼ **Claudia Benetti**

Quelle: DESO Interdisziplinäres Prostatakarzinomsymposium, 7. November, St. Gallen

Webcasts unter www.oncoconferences.ch